

BAB 1

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Tablet CTM digunakan sebagai antihistaminikum. Antihistaminikum adalah obat yang menentang kerja histamin pada H-1 reseptor histamin sehingga berguna dalam menekan alergi yang disebabkan oleh timbulnya *simptom* karena histamin (Ansel,1989). Antihistamin bekerja dengan menempati tempat pada sel yang biasanya ditempati oleh histamin,dengan demikian akan menghilangkan kemampuan histamin untuk menimbulkan reaksi alergi (Harkness, 1989). Untuk interaksi obatnya antihistamin akan menekan sistem syaraf pusat. Obat ini menekan atau mengurangi sejumlah fungsi tubuh seperti koordinasi dan kewaspadaan, depresi berlebihan dan hilangnya fungsi tubuh dapat terjadi jika antihistamin di gunakan bersama dengan sistem syaraf pusat lainnya (Harkness, 1989).

Pembuatan tablet CTM yang paling menguntungkan adalah dengan metode kempa langsung. Metode ini dinilai sangat memuaskan karena hemat waktu, peralatan, energi yang digunakan dan sangat sesuai untuk zat aktif yang tidak tahan panas dan kelembaban tinggi sehingga dapat menghindari kemungkinan terjadi perubahan zat aktif akibat pengkristalan kembali yang tidak terkendali selama proses pengeringan pada metode granulasi basah. Selain itu dapat menghindari zat aktif dari tumbukan mekanik yang berlebihan jika di gunakan metode granulasi kering (Voigt, 1984).

Penambahan magnesium stearat sebagai bahan pelicin mempengaruhi sifat fisik campuran bahan baku dan tablet (Fitria, 2005). Magnesium stearat sebagai bahan pelicin mempunyai sifat *hidrofob* dan bisa mempengaruhi sifat-sifat tablet seperti keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur (Bolhuis dkk., 1975).

Magnesium stearat dapat membentuk lapisan tipis yang menyelubungi partikel padat selama pencampuran, lapisan tipis ini dapat mempengaruhi sifat ikatan dari partikel padat tersebut karena peran dari magnesium stearat sebagai penghalang (Bolhuis dkk., 1975). Lubrikan yang bersifat hidrofobik menyebabkan semakin lamanya waktu hancur dan penurunan kecepatan pelarutan (Bolhuis dkk., 1975). Semakin lama waktu pencampuran magnesium stearat menyebabkan waktu alir granul semakin cepat, sudut diam semakin kecil, penurunan kekerasan, peningkatan kerapuhan dan semakin lamanya waktu hancur (Fitria, 2005).

Berdasarkan alasan-alasan di atas, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh lama waktu pencampuran magnesium stearat sebagai bahan pelicin terhadap sifat fisik tablet tetapi menggunakan zat aktif CTM. CTM memiliki kadar yang kecil di dalam suatu tablet CTM (kurang lebih 4 mg per tablet). Sehingga lama pencampuran yang berbeda dari magnesium stearat dimungkinkan akan mempengaruhi sifat fisik tablet seperti keseragaman bobot tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet dan waktu hancur tablet.

C. Perumusan Masalah

Bagaimana pengaruh lama waktu pencampuran magnesium stearat (dengan kadar 0,5% dan 1%) sebagai bahan pelicin terhadap sifat fisik tablet CTM yang dibuat dengan metode kempa langsung?

D. Tujuan penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh lama waktu pencampuran magnesium stearat dengan kadar 0,5% dan 1% dalam pembuatan tablet CTM secara kempa langsung.

E. Tinjauan Pustaka

1. Tablet

Tablet adalah sediaan padat kompak, dibuat secara kempa cetak, dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis bahan obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai bahan pengisi, pengikat, penghancur dan pelicin (Anonim, 1979)

Tablet merupakan bahan obat dalam bentuk sediaan padat yang biasanya dibuat dengan penambahan bahan tambahan farmasetika yang sesuai. Tablet-tablet dapat berbeda-beda dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, dan daya hancurnya, dan dalam aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya. Kebanyakan tablet digunakan pada pemberian obat-obatan secara oral, dan kebanyakan dari tablet ini dibuat dengan

penambahan zat warna, zat pemberi rasa, dan lapisan-lapisan dalam berbagai jenis. Tablet lain yang penggunaannya dengan cara sublingual, bukal, atau melalui vagina, tidak boleh mengandung bahan tambahan seperti pada tablet yang digunakan secara oral (Ansel, 1989).

Sediaan obat dalam bentuk tablet mempunyai keuntungan dibanding bentuk sediaan yang lain, yaitu pertama, mempunyai ketepatan dosis yang lebih terjamin karena tiap tablet mempunyai ukuran tertentu. Kedua, sifat fisiknya stabil untuk jangka waktu penyimpanan yang lama. Ketiga, aktifitas dari obat tersebut stabil sewaktu digunakan. Keempat, cara pemberian yang mudah (Gunsel dan Kanig, 1976).

Kekerasan tablet tidak mutlak, bila tablet yang dihasilkan tidak mudah rapuh, baik selama fabrikasi, pengemasan, dan pengangkutan sampai pada konsumen. Kedua, mudah melepaskan zat aktifnya. Tablet yang baik adalah tablet yang selain mempunyai sifat fisik baik juga harus mempunyai kemampuan melepaskan zat aktifnya dengan mudah. Ketiga, keseragaman bobot tablet dan kandungan zat aktifnya memenuhi persyaratan. Keempat, mempunyai penampilan menyenangkan baik mengenai bentuk, warna, rasa (Sheth dkk., 1980).

Bahan-bahan yang akan dikempa menjadi tablet harus mempunyai sifat yang baik sehingga dapat menghasilkan tablet yang memenuhi persyaratan. Sifat bahan tersebut antara lain : mudah mengalir (*free flowing*), mudah kompak bila dikempa (*compactible*) serta tablet harus mudah lepas dari cetakan dan tidak ada bagian yang melekat pada cetakan sehingga permukaan tablet halus dan licin (Sheth dkk., 1980).

Dalam menghasilkan tablet yang memenuhi persyaratan, diperlukan bahan-bahan penolong yang digunakan pada pembuatan tablet yang diharapkan dapat meningkatkan sifat aliran dan kompaktibilitasnya.

a. Bahan Tambahan dalam Pembuatan Tablet

Bahan-bahan tambahan dalam pembuatan tablet, umumnya terdiri dari :

1) Bahan Pengisi (*Filler/Diluent*)

Bahan pengisi dimaksudkan untuk memperbesar volume dan berat tablet. Bahan ini ditambahkan jika jumlah zat aktif sedikit atau sulit dikempa (Anonim, 1995)

Bahan pengisi ini menjamin tablet memiliki ukuran atau massa yang dibutuhkan (Voigt, 1984). Bahan pengisi tablet yang umum adalah laktosa, pati, kalsium fosfat dibasa dan selulosa mikrokristal (Anonim, 1995).

2) Bahan Pengikat (*Binder*)

Bahan pengikat dimaksudkan agar tablet tidak pecah atau retak, dapat merekat (Lachman dkk., 1994). Bahan pengikat ini dimaksudkan untuk memberikan kekompakan dan daya tahan tablet. Bahan pengikat sangat membantu dalam pembuatan granul, diantara bahan pengikat yang digunakan adalah mucilage amili, gelatin, gom arab, tragakan, derivat selulosa dan polivinil pirolidon. Penambahan bahan pengikat tidak boleh terlalu lebih atau kurang, bila terlalu lebih biasanya akan dihasilkan granul yang keras untuk dibuat tablet atau sebaliknya bila kurang akan dihasilkan tablet yang cenderung lunak dan rapuh (Banker and Anderson, 1986).

3) Bahan Penghancur (*Disintegrant*)

Bahan penghancur berfungsi untuk menghancurkan tablet bila tablet kontak dengan cairan. Hancurnya tablet akan menaikkan luas permukaan dari fragmen-fragmen tablet sehingga akan mempermudah terlepasnya obat dari tablet (Alifah, 2002). Bahan penghancur ditambahkan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet ketika kontak dengan cairan saluran pencernaan. Dapat juga berfungsi menarik air ke dalam tablet, mengembang dan menyebabkan tablet pecah menjadi bagian-bagian. Fragmen-fragmen tablet itu mungkin sangat menentukan kelarutan selanjutnya dari obat dan tercapainya bioavailabilitas yang diharapkan (Banker and Anderson, 1986). Jenis bahan penghancur yang umum digunakan adalah amilum, derivat selulose, asam alginate, veegum, koalin dan bentonit (Sheth dkk.,1980).

4) Bahan Pelicin (*Lubricant*)

Berdasarkan fungsinya bahan pelicin dibedakan menjadi tiga macam yaitu :

- a) *Lubricant*, yang berfungsi untuk mengurangi gesekan antar sisi tablet dengan dinding ruang cetakan (*die*) dan antara dinding *die* dengan *punch*, sehingga tablet mudah dikeluarkan dari cetakan.
- b) *Glidant*, yang berfungsi untuk mengurangi gesekan antar partikel yang mengalir dari *hopper* ke ruang cetak(*die*), sehingga memperbaiki sifat

alir serbuk atau granul yang akan dikempa dan akan berpengaruh pada keseragaman bobot tablet.

c) *Anti adherent*, yang berfungsi mencegah melekatnya tablet pada *die* dan permukaan *punch* (Rudnic and Kottke, 1996).

Sebagai bahan pelicin yang biasa digunakan adalah magnesium stearat, aerosil, talk dan kalsium stearat. Jumlah pelicin yang digunakan pada pembuatan tablet yang satu dengan yang lain berbeda-beda mulai dari yang sedikit kira-kira 0,1 % dari berat granul sampai sebanyak-banyaknya 5% (Ansel, 1981).

Bahan pelicin yang sering digunakan adalah talk konsentrasi 5% tepung jagung konsentrasi 5-10%, koloid-koloid silika seperti cab-o-sil atau siloid atau aerosil dalam konsentrasi 0,25-3% (Lachman dkk., 1994).

b. Metode Pembuatan Tablet

Tablet biasa dibuat dengan cara di cetak dan dikempa (kompresi), tetapi sebagian besar tablet dibuat dengan metode pengempaan atau kompresi. Tablet yang dibuat secara kompresi menggunakan mesin yang mampu menekan bahan bentuk serbuk atau granul dengan menggunakan berbagai *punch* dan *die*. Tablet yang dicetak dibuat dengan tangan atau dengan alat Mesin cetak tablet, dengan cara menekan bahan tablet ke dalam cetakan kemudian bahan tablet yang telah terbentuk dikeluarkan dari cetakan dan dibiarkan sampai kering. Metode yang umum dipakai dalam pembuatan tablet dengan cara kompresi ada tiga metode yaitu metode granulasi basah, granulasi kering dan kempa langsung (Ansel, 1981).

1) Metode Granulasi Basah

Metode granulasi basah merupakan metode yang terluas digunakan orang dalam memproduksi tablet. Langkah-langkah yang harus diperhatikan dalam pembuatan tablet dengan metode ini dapat dibagi sebagai berikut : menimbang dan mencampur bahan, pembuatan granulasi basah, pengayakan adonan lembab menjadi pallet atau granul, pengeringan, pengayakan granul kering, pencampuran bahan pelicin, pengempaan tablet (Ansel, 1981).

2) Metode Granulasi Kering

Metode granulasi kering digunakan untuk obat-obat peka terhadap air dan pemanasan serta mempunyai waktu alir yang kurang baik. Metode granulasi kering dilakukan dengan cara mencetak massa yang jumlahnya besar dari campuran obat dengan tekanan yang besar menjadi tablet besar-besar yang disebut slug bisa juga berbentuk lempeng-lempeng. Slug dan lempeng tersebut dihancurkan kembali menjadi granul dengan ukuran partikel tertentu untuk di tablet (Ansel, 1981).

3) Metode Kempa Langsung

Metode ini banyak digunakan untuk obat yang rusak bila terkena air dan tidak tahan terhadap panas, bahan obat maupun bahan tambahan yang bersifat mudah mengalir dan memiliki kompaktibilitas yang baik sehingga memungkinkan untuk ditablet dalam mesin tablet tanpa memerlukan proses granulasi (Banker and Anderson, 1986).

Pada umumnya bahan baku yang dapat dibuat dengan metode kempa langsung hanya sedikit, karena bahan yang mempunyai sifat-sifat tersebut di

atas tidak banyak. Faktor yang perlu diperhatikan untuk memilih *filler-binder* yang optimum yang akan digunakan dalam bentuk formula tablet kempa langsung tersebut bervariasi mulai dari sifat primer serbuk (ukuran partikel, bentuk, densitas, massa, kelarutan) sampai karakteristik yang diperlukan untuk menghasilkan tablet dalam sifat alir dan kompaktilitas (Subagyo, 2002). Cara kempa langsung ini sangat disukai karena banyak keuntungannya yaitu secara ekonomis merupakan penghematan besar karena relatif hanya menggunakan sedikit alat, energi dan waktu. Metode ini sangat sesuai untuk zat aktif yang tidak tahan panas dan kelembaban tinggi dan dapat menghindari kemungkinan terjadi perubahan zat aktif akibat pengkristalan kembali yang tidak terkendali selama proses pengeringan. Selain itu dapat menghindari zat aktif dari tumbukan mekanik yang berlebihan jika digunakan metode granulasi kering. Kecepatan pelarutan obatnya akan lebih baik karena zat aktif tidak terdapat dalam granul, sehingga segera dapat dilepaskan dan siap dengan proses pelarutan setelah tablet hancur. Untuk obat dengan dosis rendah akan mempengaruhi homogenitas. Sedangkan untuk obat dengan dosis tinggi, jika volume *bulk* tinggi, kompaktilitas yang jelek dan sifat alir yang jelek, tidak akan memungkinkan campuran untuk dikempa secara langsung. Perbedaan ukuran partikel atau densitas antara obat dan partikel bahan tambahan akan mempengaruhi homogenitas campuran (Voigt, 1984).

2. Pencampuran

Apabila digunakan dua atau lebih bahan akan dicampurkan untuk membentuk suatu campuran serbuk yang rata, maka yang paling baik

menghaluskan partikel masing-masing bahan sebelum ditimbang dan diterus. Tergantung pada sifat ramuan, jumlah serbuk yang akan diolah dan alat yang tersedia (Ansel, 1989).

Proses pencampuran merupakan proses yang sangat penting sebelum dilakukan pengempaan tablet. Pencampuran bertujuan untuk memperoleh campuran yang homogen antar partikel-partikel penyusunnya. Pencampuran yang kurang baik atau tidak homogen akan menyebabkan kadar zat aktif dalam tablet kurang seragam (Voigt, 1984).

3. Pemeriksaan Kualitas Campuran Serbuk

a. Waktu Alir Serbuk

Waktu alir adalah waktu yang dibutuhkan oleh sejumlah granul untuk mengalir dalam suatu alat. Kecepatan alir dipengaruhi oleh bentuk, ukuran, kondisi permukaan, kelembaban granul dan penambahan bahan pelicin. Apabila granul mempunyai sifat alir yang baik maka pengisian pada ruang kempa akan menjadi konstan, sehingga sediaan yang dihasilkan mempunyai bobot yang seragam (Parrott, 1971).

b. Sudut Diam Serbuk

Sudut diam adalah sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel yang berbentuk kerucut dengan bidang horisontal. Besar kecilnya sudut diam dipengaruhi oleh bentuk, ukuran dan kelembaban granul. Granul atau serbuk yang mempunyai kualitas farmasi mempunyai sudut diam 25° – 45° , sudut diam yang kecil menunjukkan sifat alir yang baik (Wadke and Jacobson, 1980).

c. Homogenitas Campuran Serbuk

Pengamatan homogenitas campuran dapat dilakukan dengan menggunakan Parameter *Coefficient of Variation* (CV). Kadar zat aktif suatu campuran dikatakan homogen bila CV kadar zat aktifnya lebih kecil dari 5 %.

$$CV = \frac{\text{Standar deviasi kadar zat aktif}}{\text{Kadar purata zat aktif}} \times 100\% \dots\dots (1)$$

4. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

Pemeriksaan kualitas tablet dilakukan untuk mengetahui mutu fisik dari tablet yang dihasilkan, pemeriksaan kualitas tablet meliputi :

a. Keseragaman Bobot Tablet

Keseragaman bobot tablet ditentukan berdasarkan banyaknya penyimpangan bobot pada tiap tablet terhadap bobot rata-rata dari semua tablet sesuai syarat yang ditentukan dalam Farmakope Indonesia edisi III (Anonim, 1979). Penyimpangan bobot yang dipersyaratkan oleh Farmakope Indonesia adalah sebagai berikut :

Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan dengan menimbang 20 tablet, menghitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu per satu, tidak ada dua tablet pun yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan pada kolom A dan tidak satu tablet pun yang menyimpang dari bobot rata-ratanya dari harga yang ditetapkan pada kolom

B. Faktor yang mempengaruhi keseragaman bobot yaitu kondisi peralatan

yang digunakan dalam proses pentabletan, seperti berubahnya pengaruh tekanan (Anonim, 1979).

Tabel 1. Persyaratan penyimpangan bobot (Anonim, 1979)

Bobot rata-rata (mg)	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15	30
25 mg – 150 mg	10	20
151 mg – 300 mg	7.5	15
Lebih 300 mg	5	10

b. Kekerasan Tablet

Kekerasan adalah parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan, kikisan dan terjadi keretakan tablet selama pembungkusan, pengangkutan dan pemakaian. Kekerasan ini dipakai sebagai ukuran dari tekanan pengempaan. Faktor-faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa, kekerasan tablet yang baik antara 4 – 8 kg (Parrott, 1971).

c. Kerapuhan Tablet

Kerapuhan adalah parameter lain dari ketahanan tablet dalam melawan pengikisan dan guncangan. Besaran yang dipakai adalah % bobot yang hilang selama pengujian. Alat yang digunakan adalah *friabilator tester*. Faktor-faktor yang mempengaruhi kerapuhan antara lain banyaknya kandungan serbuk (Fines). Kerapuhan di atas 1 % menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (Banker and Anderson, 1986). Tablet bagus bila tablet yang diuji tidak boleh berkurang lebih dari 1% dari berat tablet uji (Mohrle, 1989).

d. Waktu Hancur Tablet

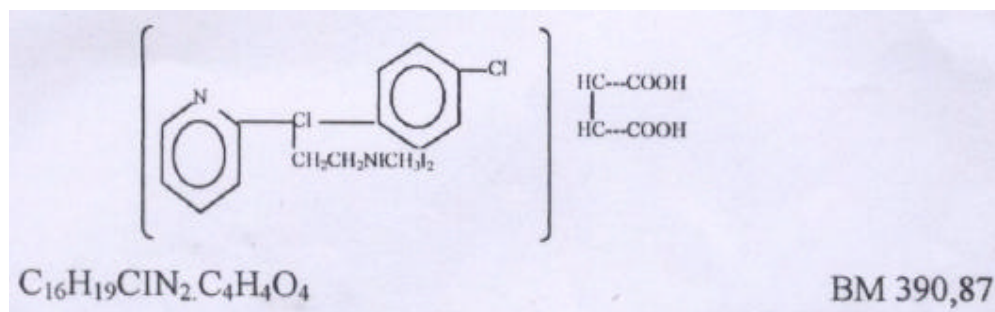
Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan untuk hancurnya tablet dalam medium yang sesuai sehingga tidak ada bagian tablet yang tertinggal diatas kassa alat pengujian. Faktor-faktor yang mempengaruhi waktu hancur adalah sifat fisika kimia granul dan kekerasan tablet. Kecuali dinyatakan lain, waktu hancur tablet tidak bersalut tidak boleh lebih dari 15 menit (Anonim, 1979). Waktu hancur yang semakin cepat maka semakin cepat pula pelarutan dari bahan berkhasiat sehingga akan lebih cepat berkhasiat bagi tubuh.

5. Pemeriksaan Keseragaman Kandungan Zat Aktif

Keseragaman kandungan zat aktif dapat diterapkan dengan salah satu dari dua metode, yaitu keseragaman bobot atau keseragaman kandungan. Tablet memenuhi keseragaman kandungan zat aktif jika kadar 10 tablet yang diperiksa memberikan hasil dalam batas 92,5% sampai 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket (Anonim, 1995).

6. Monografi Bahan Aktif dan Bahan Tambahan

- a. CTM (Chlorpheniramin Maleat) atau 2-(P-Kloro, Cl-, (2- dimetilaminoetil)-benzil)- piridina maleat

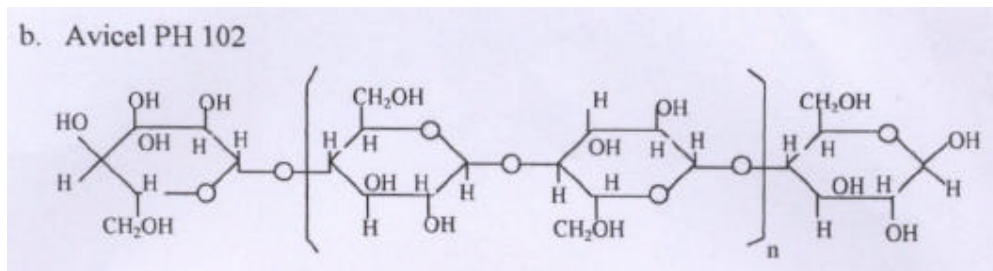


Gambar 1. Rumus bangun CTM

Klorfeniramin maleat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{16}H_{16}ClN_2C_4H_4O_4$ di hitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemberian serbuk hablur, putih, tidak berbau dan rasanya pahit. Kelarutannya larut dalam 4 bagian air, dalam 10 bagian etanol (95%) P dan dalam 10 bagian kloroform P, sukar larut dalam eter.

Penyimpanan dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya. Khasiat dan penggunaan sebagai *Antihistaminikum* dengan dosis maksimum sehari 40 mg (Anonim,1979).

b. Avicel PH 102



Gambar 2. Rumus bangun Avicel PH 102

Avicel PH 102 (mikrokristalin selulosa) dengan rumus molekul $C_6H_{10}O_5$, merupakan selulosa terdepolimerasi parsial berwarna putih, tidak berasa, tidak berbau, serbuk kristal yang terdiri dari partikel tidak larut dalam air, dan sehingga besar pelarut organik selama pengempaan avicel PH 102 mengalami deformasi yang bergantung pada tekanan melalui beberapa mekanisme. Pada tekanan rendah, pembebasan tekanan didominasi oleh fase elastis yang disebabkan oleh struktur mikrofibrilar berlubang. Pada tekanan yang lebih tinggi, terjadi deformasi permanen oleh aliran plastis non spesifik. Sifat plastis dari avicel PH 102 meningkat sementara mikroelastisitasnya

menurun seiring dengan penambahan tekanan kompresi. Pada deformasi plastis, kemampuan pengikatan yang kuat disebabkan oleh ikatan hydrogen antara partikel-partikel selulosa yang berdekatan. Ikatan hydrogen pada permukaan yang luas mengalami kontak yang sangat kuat pada deformasi plastis. Inilah penyebab kompakabilitas avicel PH 102 sangat baik, lebih baik dari *Filler-binder* lain dalam metode kempa langsung (Bolhuis dkk, 1975).

c. Magnesium stearat

Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO (Anonim, 1995).

Pemerian serbuk halus, Putih , licin dan mudah melekat pada kulit, bau lemah khas. Kelarutan praktis tidak larut dalam air, dalam etanol (95%) P dan dalam eter P (Anonim, 1979).

E. Hipotesis

Magnesium stearat sebagai lubricant memiliki terhadap sifat fisik campuran granul dan tablet. Variasi konsentrasi dan lama waktu pencampuran magnesium stearat yang semakin meningkat diduga dapat menyebabkan semakin cepatnya waktu alir granul dan semakin kecilnya sudut diam granul, penurunan kekerasan, peningkatan kerapuhan dan waktu hancur tablet semakin lama/meningkat.